

Фармакоинформационные исследования хондропротекторов

Ли́ла А.М.^{1,2}, Торшин И.Ю.³, Громов А.Н.³, Семенов В.А.⁴, Громова О.А.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, корп. 2; ⁴Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Фармакоинформационный подход к оценке и моделированию лекарственных средств подразумевает использование современных методов интеллектуального анализа данных. Эти методы включают: 1) анализ больших данных (отбор текстов научных публикаций, поиск новых биомаркеров); 2) компьютерный анализ текстов (автоматическая классификация текстов по содержанию, выявление псевдонаучных текстов); 3) анализ метрических карт (визуализация и анализ сложных закономерностей, в том числе кластеризация) и 4) хемоинформационный анализ, включающий оценку действия лекарств на транскриптом, протеом и микробиом человека. В статье приведены примеры применения этих методов фармакоинформатики к хондропротекторам, содержащим стандартизированные формы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата.

Ключевые слова: хондропротекторы; хондроитина сульфат; Хондрогард; глюкозамина сульфат; фармакоинформатика; анализ прецедентов; алгебраический подход к распознаванию; топологическая теория распознавания.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Торшин ИЮ, Громов АН и др. Фармакоинформационные исследования хондропротекторов. Современная ревматология. 2021;15(5):114–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-114-120

Pharmacoinformation studies of chondroprotectors

Lila A.M.^{1,2}, Torshin I.Yu.³, Gromov A.N.³, Semenov V.A.⁴, Gromova O.A.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Institute of pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow; ⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³42, Vavilova Street, Build. 2, Moscow 119333, Russia; ⁴22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia

The pharmacoinformation approach to the assessment and modeling of drugs involves the use of modern methods of data mining. These methods include: 1) analysis of big data (selection of texts of scientific publications, search for new biomarkers); 2) computer analysis of texts (automatic classification of texts by content, identification of pseudoscientific texts); 3) analysis of metric maps (visualization and analysis of complex patterns, including clustering) and 4) chemoinformation analysis, including the assessment of the effect of drugs on the transcriptome, proteome and microbiome of a person. The article provides examples of the application of these methods of pharmacoinformatics to chondroprotectors containing standardized forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate.

Key words: chondroprotectors; chondroitin sulfate; Hondroguard; glucosamine sulfate; pharmacoinformatics; analysis of precedents; algebraic approach to recognition; topological recognition theory.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Lila AM, Torshin IYu, Gromov AN, et al. Pharmacoinformation studies of chondroprotectors. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):114–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-114-120

Методы фармакоинформатики позволяют получать более полную информацию о механизмах действия лекарственных средств, прогнозировать их фармакологические эффекты, в том числе результативность терапии, синергизм лекарств и риски развития побочных эффектов. В настоящей статье представлены результаты комплекс-

ных фармакоинформационных исследований хондропротекторов — хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), — повсеместно используемых в терапии остеоартрита (ОА) и других заболеваний суставов. Хотя описываемые здесь результаты исследований могут показаться клиницистам сложными для восприятия, они наглядно

иллюстрируют современные тенденции развития фармакологии и фармакогнозии.

Фармакоинформационный подход к всесторонней оценке эффектов имеющихся лекарственных средств и к разработке новых препаратов подразумевает использование следующих методов:

- *интеллектуальный анализ разнородных биомедицинских данных* (в том числе прогнозирование состояния пациента в зависимости от анамнеза, биомаркеров, приема различных лекарств и др.);
- *молекулярная фармакология и биоинформатика*, включая прогнозирование структур белок-лигандных комплексов (докинг);
- *распознавание/прогнозирование пространственной структуры и функции белков* на основе их аминокислотных последовательностей;
- *хемоинформатика* (прогнозирование фармакологических свойств молекул-лигандов на основе их молекулярной структуры);
- *автоматизированный анализ массивов биомедицинских публикаций* (десятики миллионов документов);
- *создание эффективных способов обработки сверхбольших массивов данных*, получаемых в результате исследования живых систем современными *высокопроизводительными методами* и др. (www.pharmacoinformatics.ru).

Все перечисленные методы анализа данных могут быть сгруппированы по четырем основным направлениям: 1) методы анализа больших данных (от англ. big data; отбор текстов научных публикаций, поиск новых биомаркеров); 2) методы компьютерного анализа текстов (автоматическая классификация текстов по содержанию, выявление псевдонаучных текстов); 3) методы анализа метрических карт (визуализация и анализ сложных закономерностей) и 4) методы хемоинформационного анализа, включающие оценку действия лекарств на геном, транскриптом, протеом и микробиом человека. Эти направления фармакоинформационных исследований развиваются на основе математических методов выявления скрытых закономерностей в рамках алгебраического подхода к распознаванию (научная школа академика РАН Ю.И. Журавлёва) [1]. Алгебраический подход подразумевает существование некоторых «множеств прецедентов» (обучающих выборок). Алгебраический подход следует отличать от обычных статистических методов (биостатистики и др.), используемых в основном для оценки значимости тех или иных различий в числовых показателях (параметры здоровья пациентов, количественные оценки эффективности и безопасности исследуемых препаратов, параметры химических структур молекул препаратов и др.). Методы анализа прецедентов (в частности, топологическая теория анализа признаков [2, 3], теория размеченных графов [4], метрическая [5] и комбинаторная [6] теории разрешимости [7]) позволяют разрабатывать эффективные алгоритмы для обработки, анализа и прогнозирования весьма различных данных.

Методы анализа больших данных

Современные исследования немыслимы без накопления и анализа больших массивов данных (www.bigdata-mining.ru), содержащих миллионы описаний объектов. Каждое из таких описаний, в свою очередь, характеризуется миллионами числовых показателей. Изучаемыми объектами в та-

ком случае могут являться, например: 1) тексты публикаций по биомедицине; 2) описания пациентов в рамках постгеномной парадигмы (геном, транскриптом, протеом); 3) химические формулы и структуры действующих начал лекарств; 4) структуры целевых белков в составе протеома.

Интеллектуальный анализ больших данных обуславливает необходимость разработки вычислительных методов, которые позволяют отбирать такую информацию об исследуемых объектах, которая наиболее ценна для решения задач конкретного исследования. С помощью методов анализа больших данных можно за приемлемое время проводить исчерпывающий поиск и отбор наиболее информативных предикторов состояния пациента, биомаркеров (www.trace-elements.ru), эффективных и безопасных лекарств, наиболее достоверных источников литературы и др. Математическими основами для разработки новых подходов являются топологический [2] и метрический [5] анализ разнородных признаков и метрическая теория корректности алгоритмов [8, 9].

Одним из многочисленных возможных направлений применения этих методов является *оценка клинической однородности выборок пациентов в рандомизированных исследованиях*, которые изучаются экспертами при проведении метаанализов эффектов лекарств. Общеизвестно, что процедура метаанализа подразумевает, что включаемые в него выборки являются подмножествами одной и той же генеральной совокупности и, соответственно, должны быть однородными выборками объектов (которыми служат описания пациентов, представленные в виде соответствующей таблицы данных). Поэтому результаты любого метаанализа в существенной мере зависят от адекватной оценки клинической однородности выборок пациентов. Использование неадекватных критериев оценки однородности выборок пациентов, как правило, снижает качество метаанализа, и такой метаанализ не имеет практического смысла для клинициста [10].

И наоборот, применение адекватных критериев оценки клинической однородности выборок пациентов, вошедших в метаанализ, позволяет получать клинически адекватные результаты, полезные для практического врача. Например, данные методы использовались при проведении метаанализа исследований применения препарата, содержащего стандартизированную субстанцию ХС (Хондрогард), в комплексной терапии ОА. С помощью метаанализа подтверждены значимые ассоциации между применением ХС и снижением боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p=0,042$), индекса Лекена ($p=0,0349$) и суммарного индекса WOMAC ($p=0,004$), в том числе по подразделам WOMAC функция ($p=0,0027$) и WOMAC скованность ($p=0,0462$) [11].

Методы работы с большими данными полезны для отбора и *анализа результатов постгеномных исследований*, в которых патофизиологические процессы и эффекты лекарств рассматриваются на уровне всех генов, всех РНК-транскриптов, всех белков и всех метаболитов данного организма (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика соответственно). Систематический анализ 37 постгеномных исследований ОА позволил выделить 483 гена и соответствующих этим генам белков, нарушение уровней и активности которых связано с патогенезом ОА. Релевантные белки подразделяют на три группы: 1) структурные белки соединительной ткани (СТ); 2) белки, поддерживающие активность ростовых факторов СТ; 3) белки,

способствующие ремоделированию и деградации СТ (в частности, белки, участвующие в регуляции воспаления). С помощью постгеномного анализа также выделены *эпигенетические эффекты*, связанные с патогенезом ОА (гипометилирование ДНК), что указывает на насущную необходимость использования фолатов и других витаминов группы В в терапии ОА [12].

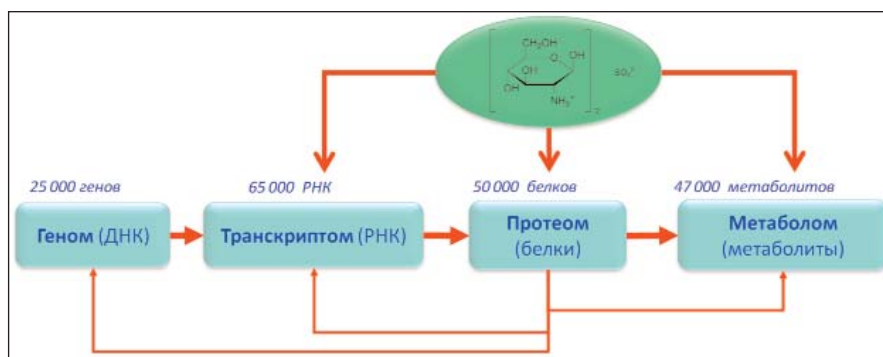
Отбор наиболее информативных предикторов необходим для *персонализации профилактики и терапии* ОА на основании данных о коморбидных патологиях, генетических полиморфизмах и микроэлементном статусе. Например, кросс-секционное исследование мультиэтнической когорты ($n=655$, средний возраст 43 ± 14 лет, 95% доверительный интервал, ДИ 29–70) показало, что с ОА коморбидны патологии с выраженным компонентом воспаления (атеросклероз, ожирение, острый инфаркт миокарда, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, энцефалопатия неуточненная, эссенциальная гипертензия, камни почек и мочеочника, язвенный колит и др.). Определено ядро коморбидности ОА, включающее пять патологий: атеросклероз, тромбоз, желчнокаменную болезнь, хроническую ишемию мозга, сахарный диабет, причем наличие двух из этих заболеваний было зафиксировано у 92% больных ОА ($n=50$) и только у 2% пациентов в контрольной группе, не имевших ОА ($n=600$), что сочеталось с чрезвычайным повышением риска развития ОА (отношение шансов 56,3; 95% ДИ 17,4–181,6; $p < 10^{-20}$). Результаты изучения 120 нуклеотидных полиморфизмов ОА показали его значимую ассоциацию с генотипами *LPL Ser447Stop CC*, *LPL N291S AA*, *NOS3 E298D GG* и *MTHFR 677 CC*, регулируемыми обмен липидов и воспаление. Найденные биомаркеры/предикторы ОА могут быть использованы для упреждающего применения ХС и ГС у пациентов с повышенным риском развития ОА [13].

Методы хемоинформационного анализа

Хемоинформационный анализ подразумевает прогнозирование эффектов экзогенных молекул на основе их химической структуры (www.chemoinformatics.ru). Важными направлениями хемоинформатики лекарств являются:

- *хемотранскриптомика* (оценка воздействия на генную экспрессию, т. е. на транскриптом человека);
- *хемопротеомика* (оценка воздействия на активность всех белков организма, т. е. на протеом);
- *хемокиномика* (оценка воздействия на активность ферментов из группы киназ, контролирующих процессы воспаления и патофизиологию опухолей);
- *хемореактомика* (эффекты молекул, направленные на реактом, т. е. совокупность всех химических реакций организма);
- *хемомикробиомика* (оценка воздействия молекул на микробиоту).

Хемоинформационный анализ основан на математическом понятии χ -графа (хемографа) — математической структуры, специально разработанной для описания химических структур молекул. Данное направление математиче-



Фармакологическая активность ГС в постгеномной парадигме
Pharmacological activity of glucosamine sulfate in the postgenomic paradigm

ских исследований открывает обширные возможности для оценки схожести молекул между собой и прогнозирования свойств молекул по их структуре [4]. Эти методы были применены для хемоинформационных исследований эффектов ГС в постгеномной парадигме (см. рисунок). В частности, были проведены хемореактомный, хемотранскриптомный, хемокиномный и хемомикробиомный анализы ГС.

Хемореактомный анализ ГС позволил оценить степень синергизма комбинаций ГС с различными нестероидными противовоспалительными препаратами — НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, целекоксиб, эторикоксиб). Было показано, что декскетопрофен и в меньшей степени кеторолак могут наиболее эффективно усиливать противовоспалительные свойства ГС. Для использования на практике предложен следующий подход: на 1-й неделе лечения для быстрого устранения болевого синдрома назначается наиболее эффективная комбинация (ГС + декскетопрофен или ГС + кеторолак), после чего можно использовать комбинации ГС с такими НПВП, которые вызывают минимальные побочные эффекты при длительном применении [14]. Хемореактомный анализ также выявил, что антитромботические эффекты ГС могут быть в среднем всего в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП, в частности ацетилсалициловой кислоты [15].

Хемотранскриптомный анализ был проведен для оценки влияния ГС на транскрипцию в фибробластах человека линии FIBRNPС. Значимые дозозависимые эффекты ГС в отношении транскрипции были установлены для 4431 из 12 700 аннотированных генов человека. ГС существенно снижал экспрессию генов, кодирующих факторы воспаления (100 генов), и генов, вовлеченных в деление клетки (66 генов). ГС модулировал экспрессию генов, участвующих в восстановлении хряща и кости (снижена экспрессия 133 генов и повышена экспрессия 188 генов), способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, ответственных за поддержание кардиопротекции (134 гена), нейропротекции (110 генов), активизацию процессов детоксикации (91 ген) и антибактериального/антивирусного иммунитета (58 генов). Полученные оценки изменений транскрипции генов указывают на перспективы использования ГС у пациентов, страдающих патологией хряща в сочетании с другими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, инфекционные процессы, заболевания печени и почек и др.) [16].

Сопоставление результатов хемотранскриптомного анализа ГС с результатами хемопротеомного анализа показало, что ГС влияет на снижение не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF- κ B (*NFKB2*, *TNFRSF1B*, *PYCARD*, *TRAF2*, *TNFSF12* и др.), но и на активность белков протеома, осуществляющих передачу сигнала в провоспалительном сигнальном каскаде NF- κ B (*CD44*, *TLR4*, *ICAM1*, *NF- κ B*, *JAK/STAT* и др.). Такое комплексное противовоспалительное действие ГС является патогенетическим при лечении не только ОА, но и сопутствующих ему заболеваний [17].

Хемокиномный анализ важен, потому что многие из киназ человека являются таргетными белками новейших противоопухолевых и противовоспалительных препаратов (иматиниб, сорафениб, gefitinib, эрлотиниб и др.). За последние 20 лет именно кином человека, представленный ферментами-киназами, стал основным объектом выбора таргетных белков для дизайна перспективных лекарств. Так, 37 ингибиторов киназ уже являются известными препаратами, а более 250 молекул-кандидатов проходят стадию клинических испытаний. Дозозависимый хемокиномный анализ воздействия ГС на активность 297 киназ человека показал, что ГС может ингибировать активность 31 киназы человека. Подавление активности киназ MAP3K3, PDPK1, IKK ϵ соответствует альтернативным путям ингибирования NF- κ B. Например, киназа PDPK1 активирует киназы PKB/AKT1, PRKCD, PRKCZ, передачу сигналов через каскад NF- κ B и пролиферативные процессы. Ингибирование молекулой ГС киназы PDPK1 соответствует повышению противоопухолевого иммунитета [18].

ГС, ингибируя активность циклинзависимых киназ CDK4, CDK6 и др., способствует торможению гиперпролиферативных процессов, а подавляя активность киназ CHEK1, Src и PRKCD, — усилению апоптоза опухолевых клеток. Получены кривые дозозависимого снижения уровня провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α (ФНО α) — и повышения концентрации противовоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 10 — под действием ГС [18].

Хеомикробиомный анализ ГС был проведен в сравнении с НПВП (диклофенак, ацетилсалициловая кислота) и тремя пребиотиками (лактоза, лактулоза, фруктоза). В среднем по репрезентативной выборке микробиоты человека (38 бактерий-комменсалов) профиль действия ГС на микробиом был весьма близок к профилю действия лактозы (площадь под кривой роста бактерий $\sim 0,23 \pm 0,18$). Хеомикробиомный анализ молекул по отношению к 120 болезнетворным микроорганизмам показал, что диклофенак в большей степени поддерживал рост патогенной флоры: минимальная ингибирующая концентрация для диклофенака была выше ($35 \pm 1,4$ мкг/мл), чем для ГС ($16 \pm 1,5$ мкг/мл). Иначе говоря, ГС может ингибировать болезнетворные бактерии микробиома, что будет снижать воспаление в желудочно-кишечном тракте [19].

Метод анализа метрических сгущений и метрических карт

При анализе больших данных, даже при условии отбора наиболее информативных признаков/предикторов, получающиеся описания исследуемых математических объектов (данные пациентов, химические формулы, тексты статей и др.) включают десятки, сотни или тысячи отобранных при-

знаков. Эти признаки, как правило, вовлечены в сложные взаимодействия между собой. Для визуализации и последующего анализа таких сложных взаимодействий используются методы построения и анализа метрических карт [5, 9].

Существуют два вида метрических карт: метрическая карта признаков и метрическая карта объектов. На *метрической карте признаков* каждый признак/показатель/предиктор представлен в виде точки на плоскости. При этом расстояние между двумя такими точками на плоскости карты пропорционально степени взаимодействия между соответствующими показателями: чем ближе точки, тем *сильнее взаимодействие*. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте признаков отражают степень корреляции между группами показателей. На *метрической карте объектов* каждый из исследуемых объектов также выглядит как точка на плоскости, а расстояние между точками соответствует степени схожести объектов — чем ближе точки, тем *больше схожесть*. Метод метрических карт используется для решения различных задач в фармакоинформационном анализе. Во-первых, метрические карты признаков являются наглядным и полезным для эксперта инструментом анализа больших массивов текстов научных исследований, о чем будет сказано ниже. Во-вторых, обе разновидности метрических карт могут с успехом применяться для анализа состава препаратов ХС.

Например, при проведении сравнительного количественного анализа состава шести хондропротекторов на основе ХС были изучены профили микроэлементного состава препаратов, включающие 72 элемента таблицы Д.И. Менделеева [20]. Таким образом, каждый препарат описывался 72 числовыми признаками, соответствующими содержанию каждого из химических элементов. Исследованные образцы существенно отличаются друг от друга по суммарному и индивидуальному содержанию серы, токсичных и условно-токсичных микроэлементов.

Анализ метрической карты признаков (т. е. химических элементов) показал наличие трех кластеров элементов, содержание которых коррелировало в исследованных экстрактах: Na-кластер, C-Cl-N-кластер и Ca-Mg-K-кластер. Выделение этих кластеров позволило провести систематический анализ всего массива корреляций между содержанием различных элементов в исследованных образцах препаратов ХС.

На основании полученных профилей элементного состава препаратов ХС была построена соответствующая метрическая карта объектов (т. е. препаратов ХС), отражающая степень схожести их элементного состава. Анализ этой метрической карты показал наличие кластера более стандартизированных препаратов (ХС-1, ХС-3, ХС-4) и наличие «внекластерных» препаратов (ХС-6, ХС-5 и ХС-2), характеризовавшихся существенным разбросом микроэлементного состава. Данный факт позволил сделать весьма важный вывод: элементный состав (следовательно, и степень очистки, и определенные стадии производства экстрактов) сопоставимы в случае экстрактов ХС-1 (Хондрогард), ХС-3, ХС-4. Различия в микроэлементном составе тесно взаимосвязаны с другими показателями состава и качества стандартизации препаратов ХС (содержание белковых примесей, процент ХС, степень сульфатирования и др.), что неизбежно отразится на клинических результатах их применения [20].

Методы компьютерного анализа текстов научных публикаций

Среди перечисленных выше математических методов фармакоинформатики (анализ больших данных, анализ текстов, метод метрических карт, хемоинформационный анализ) методы компьютерного анализа текстов биомедицинских публикаций наиболее востребованы. При анализе той или иной проблемы (например, влияния ХС/ГС на почки, печень, систему гемостаза, мышцы, опухолевый риск и т. п.) каждый раз возникает необходимость детального анализа нескольких тысяч публикаций.

Методы компьютерного анализа текстов основаны на решении трех взаимосвязанных математических задач: 1) точная и высокопроизводительная классификация текстов; 2) нахождение наиболее информативных терминов, отличающих публикации из заданной выборки; 3) выявление лингвистических маркеров манипуляции сознанием читателя. Решение первой задачи позволяет выделить публикации, наиболее релевантные заданной теме исследования, второй задачи — устанавливать наиболее характерные отличия тематики текстов на заданную тему, третьей задачи — выявлять потенциально лженаучные тексты. В целом применение этих методов компьютерного анализа текстов в контексте фармакоинформационных исследований существенно расширило понимание фундаментальных и клинических аспектов фармакологии ХС и ГС. Рассмотрим некоторые из полученных таким образом результатов.

Систематический компьютерный анализ 2093 публикаций, касающихся влияния ХС/ГС на функцию почек и других органов мочевыделительной системы, позволил оценить перспективы применения ХС и ГС у пациентов с патологией почек и мочевыделительной системы [21]. В результате анализа было установлено, что 75 из 147 наиболее информативных терминов встречались значимо чаще (в 5–800 раз; $p < 0,05$ для каждого из 75 терминов) в выборке публикаций о ХС/ГС, чем в контроле. Результаты анализа метрической диаграммы позволяют утверждать, что нарушения метаболизма ХС и глюкозамина наблюдаются при цистите, инфекциях мочевыводящих путей, уrolитиазе и формировании диабетической нефропатии. Помимо ингибирования провоспалительного каскада NF-κB, ХС/ГС способствуют восполнению дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибируют синтез провоспалительного оксида азота в макрофагах, модулируют активность процессов О-гликозилирования. Таким образом, применение стандартизированных форм ХС/ГС у пациентов с ОА может положительно влиять на функцию почек и мочевыводящих путей [21].

Систематический анализ 42 051 публикации установил, что нарушения метаболизма ХС и глюкозамина характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств и нейропсихической патологии (шизофрении, аффективных расстройств). Результаты экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования ХС и ГС в терапии ишемических и нейродегенеративных заболеваний [22].

Систематический компьютерный анализ *противоопухолевых эффектов* ХС/ГС свидетельствует о том, что ХС и ГС проявляют схожее противоопухолевое действие, снижая хроническое воспаление (прежде всего посредством ингибирования каскада ФНОα/NF-κB/CD44) и способствуя за-

пуску процессов апоптоза опухолевых клеток. Модулируя процесс О-гликозилирования клеточных белков, ГС содействует уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, циклооксигеназы 2, ингибированию сигнальных путей PI3K/AKT и пролиферации клеток. Молекулы ХС стимулируют апоптоз опухолевых клеток, подавляют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и активность матриксных металлопротеиназ, что указывает на перспективность использования стандартизированных субстанций ХС/ГС для долговременной профилактики опухолевых заболеваний [23].

С помощью систематического компьютерного анализа выявлены *антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты* ГС и ХС. Основным молекулярным механизмом антитромботических эффектов ХС/ГС является активация рецептора CD44, что приводит к снижению экспрессии NF-κB в тромбоцитах. Антитромботические эффекты ХС/ГС обусловлены ингибированием: 1) собственно агрегации тромбоцитов; 2) адгезии и рецепторов активации тромбоцитов; 3) эндогенного синтеза тромбоксанов; 4) коагуляции посредством снижения активности факторов свертывания крови, в том числе фактора X [24, 25].

С использованием описанных методов компьютерного анализа текстов были проведены и многие другие систематические анализы, позволяющие существенно уточнить фармакологические свойства ГС и ХС. Регулируя активность цитокинов, синтез IgA, миграцию лейкоцитов, ГС может оказывать положительное влияние при патологии СТ [26]. Систематический анализ 31 992 публикаций, посвященных *саркопении*, позволил сформулировать молекулярные механизмы воздействия ХС и ГС на патофизиологию этого заболевания [27]. Как было показано, хотя в названии вещества «глюкозамин» присутствует корень «глюко-», данное вещество не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности и может быть использовано у пациентов с *сахарным диабетом* [28].

Систематические компьютерные анализы позволили описать молекулярно-физиологические механизмы действия ХС *при экстремальных и протрузиях межпозвоночных дисков* [29]. Ингибирование NF-κB посредством ХС может замедлять формирование и рост *атеросклеротических бляшек*, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления [30]. ХС повышает активность факторов роста и уменьшает воспалительную деструкцию СТ (подавление секреции гистамина, провоспалительных хемокинов, толл-рецепторов и каскада NF-κB через воздействие на рецептор CD44) и может использоваться в терапии недифференцированной дисплазии СТ [31].

Заключение

Применение хондропротекторов на основе стандартизированных субстанций ХС и ГС при ОА дает хорошие клинические результаты, подтверждаемые метаанализами. Фармакоинформационные исследования установили, что эффекты таких препаратов не ограничиваются сугубо хондропротекцией. Например, хемоинформационные исследования ГС позволили провести комплексную оценку его действия и на транскриптом, протеоме и микробиоме человека. Фармакоинформационные исследования, проведенные с

использованием современных методов компьютерного анализа текстов, выявили противовоспалительный, противоопухолевый, антисклеротический, антитромботический, нефро-, гепато- и нейропротективный аспекты действия

препаратов на основе стандартизированных субстанций ХС и ГС. При этом такие препараты не оказывают негативного влияния на обмен глюкозы и могут назначаться пациентам с сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды Московского физико-технического института. 2011; 3(4):45-54. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria of local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Trudy Moskovskogo fiziko-tekhnicheskogo instituta*. 2011;3(4): 45-54. (In Russ.)].
2. Torshin IYu., Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577-87.
3. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4): 654-67.
4. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs. Part 1: Fundamentals of Modern Chemical Bonding Theory and the Concept of the Chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
5. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26:274-84.
6. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2011;21:652-62.
7. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(1):16-28.
8. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(319-27).
9. Torshin, I.Y., Rudakov, K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26:483-96.
10. Торшин ИЮ, Громова ОА, Кобалава ЖД. Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и метаанализ клинически однородных исследований. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(1):36-43. [Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. On the errors of meta-analyses of the cardiovascular effects of omega-3 PUFA. Part 2. Data mining and meta-analysis of clinically homogeneous studies. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(1):36-43. (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрокард. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies on the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4): 18-29. (In Russ.)].
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. Современная ревматология. 2021;15(1):136-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Standardised Forms of Chondroitin Sulfate as a Pathogenetic Treatment of Osteoarthritis in the Context of Post-Genomic Studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):136-43. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-1-136-143
13. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):28-39. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Prospects of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and trace element status. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):28-39. (In Russ.)].
14. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018;12(2):36-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2): 36-43. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129-34. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134
16. Торшин ИЮ, Громова ОА, Наумов АВ, Ли́ла АМ. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. Русский медицинский журнал. 2019;1(1):2-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Naumov AV, Lila AM. Chemo transcriptomic analysis of the glucosamine sulfate molecule in the context of postgenomic pharmacology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;1(1):2-9. (In Russ.)].
17. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129-36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
18. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Таргетное действие глюкозамина сульфата при сочетании остеоартрита и опухолевой патологии. Русский медицинский журнал. 2019;(6):23-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Targeted effect of glucosamine sulfate in the combination of osteoarthritis and tumor pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019; (6):23-30. (In Russ.)].
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Наумов АВ, Максимов ВА. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(3):270-82. [Gromova OA, Torshin IYu, Naumov AV, Maksimov VA. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(3):270-82. (In Russ.)].
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):40-52. [Gromova OA, Torshin IYu, Zaichik BTs, et al. About the differences in the standardization of medicines based on extracts of chondroitin sulfate. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):40-52. (In Russ.)].
21. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Лиманова ОА,

- Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(1):23-34. [Torshin IYu, Lila AM, Limanova OA, Gromova OA. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in osteoarthritis in combination with kidney and urinary system pathology. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):23-34. (In Russ.)].
22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):137-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143
23. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. Русский медицинский журнал. 2019;(4):4-10. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Systematic analysis of studies of antitumor effects of chondroprotectors glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(4):4-10. (In Russ.)].
24. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА и др. Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата. Современная ревматология. 2019;13(3):135-41. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. On the anticoagulant and antiaggregatory proper-
- ties of a glucosamine sulfate molecule. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):135-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-135-141
25. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. Русский медицинский журнал. 2020;(7):44-8. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2020;(7):44-8. (In Russ.)].
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44 (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
27. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
28. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентно-
- стью к инсулину. Consilium medicum. 2019;21(4):2-30. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. About the safety of the use of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium medicum*. 2019;21(4):2-30. (In Russ.)].
29. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88-97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
30. Лила АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(2):184-91. [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worth rethinking the positive experience of using chondroitin sulfates for atherosclerosis obtained half a century ago? *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(2):184-91. (In Russ.)].
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):154-62. [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.08.2021/22.09.2021/25.09.2021

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-07-00356.

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Thy work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research 19-07-00356.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>

Семенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>